



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**"Variabilidad glucémica asociada a mortalidad en los pacientes con Neumonía grave, en la
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González"**

TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:
DRA. FLOR ESPINOZA VELÁZQUEZ

ASESOR:
DRA. MARÍA DEL PILAR AGUILAR RAMÍREZ
Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos del H.G. "Dr. Manuel Gea González"

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

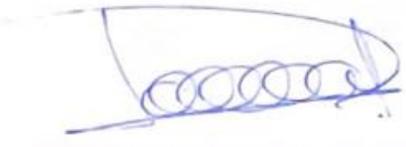
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

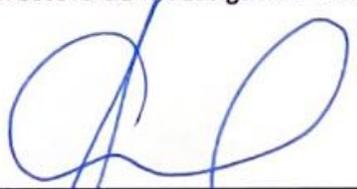
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES




Dra. Lorena Hernández Delgado
Directora de la Dirección de Enseñanza e Investigación


Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación Biomédica


Dra. Jordana Lemus Sandoval
Jefa de División de Cuidados Intensivos


Dr. Raymundo Faustino Rodríguez Badillo
Profesor Titular del Curso de Medicina Crítica


Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez
Asesor de tesis


Dra. Flor Espinoza Velázquez
Residente de Medicina Crítica

Este trabajo de tesis con número de registro: **26-61-2023** presentado por la **Dra. Flor Espinoza Velázquez** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez** con fecha Agosto 2023 para su impresión final.



Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación Biomédica



Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez
Investigador Principal

“Variabilidad glucémica asociada a mortalidad en los pacientes con Neumonía grave, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en División de Cuidados Intensivos bajo la dirección de Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez con el apoyo de Dra. Jordana Lemus Sandoval y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez
Investigador Principal



Dra. Flor Espinoza Velázquez
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES ANA MARÍA VELÁZQUEZ Y ARTURO ESPINOZA

A MIS HERMANOS: LUCERO, ARTURO, ANGÉLICA Y ÁNGEL

“Vive como si fueras a morir mañana. Aprende como si fueras a vivir siempre”

Gandhi

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN (ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO)
3. MATERIAL Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
7. REFERENCIAS
8. ANEXOS

1. RESUMEN

“Variabilidad glucémica asociada a mortalidad en los pacientes con Neumonía grave, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González”

Palabras clave: Variabilidad glucémica, Coeficiente de variación glucémica, Neumonía grave, Unidad de Cuidados Intensivos, COVID-19.

INTRODUCCIÓN: La variabilidad glucémica predispone a un incremento en las citocinas proinflamatorias, disfunción endotelial, incremento de la apoptosis y lipólisis, que repercute en la evolución del paciente crítico. Existen pocos estudios registrados en pacientes críticos, que asocian la variabilidad glucémica y mortalidad, aún menos estudios en pacientes críticos con neumonía grave (causa de mayor mortalidad de origen infeccioso en la UCIA, con un incremento en los años 2019-2021 debido a la pandemia por COVID-19). Por lo anterior, resulta importante analizar la Variabilidad Glucémica del paciente crítico con neumonía grave, y ser un indicador de fácil acceso.

OBJETIVO: Evaluar la magnitud de la asociación entre el coeficiente de variación glucémica y la mortalidad en los pacientes con neumonía grave durante su hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo transversal de 130 pacientes con diagnóstico de Neumonía grave, en quienes se calculó la Variabilidad glucémica (Desviación estándar glucémica, Coeficiente de variación glucémica, y Tiempo en rango meta) y su asociación con mortalidad por Odds Ratio, valor de p, cálculo de IC 95%, y construcción de curvas ROC de mortalidad, sensibilidad y especificidad para el mejor punto de corte.

RESULTADOS: Se analizaron 130 pacientes atendidos en UCI. El promedio de edad fue de 53.7 años, el 65.4% fueron hombres. Del total de 130 pacientes, 59 fallecieron (letalidad 45.5%). Los casos fallecidos tuvieron promedios mayores de hemoglobina glucosilada, puntuaciones de las escalas SOFA y APACHE II, días de estancia en UCI así como menor proporción de dieta parenteral. Los promedios de desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico fueron similares entre los grupos con y sin fallecimiento.

CONCLUSIÓN: En pacientes con neumonía grave tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González, no se encontró asociación entre la mortalidad y los valores de desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico.

2. INTRODUCCIÓN (ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO)

2.1 ANTECEDENTES:

Los pacientes en estado crítico requieren de un manejo multidisciplinario y sistemático, en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA). La UCIA es el área donde se ofrece un monitoreo avanzado invasivo y no invasivo, soporte vital sistematizado, manejo terapéutico temprano y óptimo, con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Sin dejar de lado que el pronóstico clínico y la sobrevida también están determinados por las condiciones basales (antecedentes patológicos y fragilidad) previo al ingreso a UCIA. (1)

La tasa de mortalidad en la UCIA se ha reportado recientemente por Gonçalves-Pereira J. et al (2023), en el estudio CIMbA-LT (Critically Ill patients' mortality by age: Long-Term follow-up). Se reporta una mortalidad general (N=37,1118) del 16.1%, y una sobrevida del 76% hasta el egreso de la unidad, siendo el pico de mortalidad en los primeros 30 días de estancia en la UCI. (2)

En otra revisión, se documentó una mortalidad hospitalaria en unidades no UCIA y UCIA del 27% y 42% respectivamente. De 49 millones de casos de sepsis y choque séptico, el 20% corresponden al total de muertes al año mundialmente. Se estima un incremento de mortalidad del 155% del 2016 al 2026, por la comisión Lancet de Cuidados Paliativos. (3)

En México hay pocos reportes de la mortalidad en la UCI. En la revisión de Kaneko-Wada, et al., 2015, observó una mortalidad del 5 al 40%, y que la neumonía grave puede llegar hasta el 40% de mortalidad por si sola. En otro estudio, realizado por José Santillán-Pérez et al., en el Hospital General de México, durante 2003-2010, reportó una incidencia acumulada de sepsis del 74.9%, con origen infeccioso abdominal en un 43.5%, respiratorio 22.1% y urinario 14.4%, cuantificaron una

mortalidad del 46.5%, llama la atención que la incidencia de sepsis de origen respiratorio (neumonía grave) ha ido en incremento del 15.9% (inicio del estudio) hasta el 32% (final del estudio). (4, 5)

Neumonía grave, considerada como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial de origen infeccioso, con impacto en la funcionalidad y calidad de vida en los pacientes que logran sobrevivir. Se ha reportado una mortalidad general del 20%, y con apoyo ventilatorio hasta una mortalidad mayor del 25%. La neumonía se clasifica de acuerdo con el sitio donde se adquirió la infección, es decir, se reconoce la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía adquirida en el hospital (NAP) que surge en los pacientes que llevan al menos 2 días de hospitalización, neumonía asociada a la ventilación (NAV) que ocurre después de 48 horas de exposición a la ventilación mecánica invasiva, y la neumonía asociada a la atención médica que es adquirida en instituciones de atención, sin requerir hospitalización. (6, 7, 8)

En la UCIA es muy frecuente identificar pacientes con neumonía grave, condición que se asocia a una mortalidad del 25 hasta el 50%. De acuerdo al consenso del 2007 de ATS/IDSA (Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society) por sus siglas en inglés, definió como neumonía grave al cumplir un criterio mayor, o bien 3 criterios menores en sus primeras 48 horas de ingreso hospitalario. Se enlistan los criterios mencionados. (6, 9)

Criterios mayores de neumonía grave por ATS/IDSA

- Ventilación mecánica invasiva
- Shock séptico con uso de vasopresor

Criterios menores de neumonía grave por ATS/IDSA

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min
- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Infiltrados multilobulares

- Confusión/desorientación
- Uremia (nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl)
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos $< 4 \times 10^3$ /ml)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3$ /ml)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ\text{C}$)
- Hipotensión que requiere resucitación agresiva con líquidos

Los patógenos causantes de la neumonía grave más frecuentes son por *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus aureus*, y *Legionella spp.*, otros patógenos son *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterias, infección por hongos y virus. En el 2019 aparece por COVID 19 (Enfermedad por coronavirus 2019, por sus siglas en ingles), con afección principal a nivel respiratorio, llevando al paciente a una neumonía grave, SIRA (Síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en ingles). Dicho patógeno aparece como nuevo virus en diciembre de 2019 en Wuhan, China, la OMS declara emergencia de salud el 30 de enero de 2020, y como pandemia el 11 de marzo de 2020. En México se reporta el primer caso de COVID-19 el 28 de febrero de 2020. Hasta el momento se estima 6.9 millones de muertes a nivel mundial; en México al mes de abril 2023 se han reportado 7,600,278 casos confirmados, fue la cuarta causa de mortalidad en el 2022, con 505,746 defunciones, y un exceso de mortalidad asociado a COVID-19 del 65.6%. (8, 10, 11, 12)

Los pacientes en estado crítico presentan diversos cambios fisiopatológicos, que condiciona disfunción de uno o más órganos. Las afecciones involucradas pueden ser: neurológicas, hemodinámicas, respiratorias, hematológicas, nutricionales, musculares, metabólicas, entre otras que, de forma aislada o en conjunto, pueden determinan el estado de gravedad y mortalidad. En estos cambios se encuentra el descontrol glucémico, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia representan una repercusión en los pacientes críticos. (3)

La hiperglucemia (glucemia mayor de 140 mg/dl), se presenta hasta el 75% de los ingresos a UCI, además de documentar un incremento en la mortalidad del 42 % en pacientes con glucemias mayor de 300mcg/dl. La hiperglucemia es secundario a la liberación de hormonas de estrés como glucagón, adrenalina y cortisol, las cuales incrementan las vías de gluconeogénesis y la glucogenólisis; adicionalmente, el uso de medicamentos (corticoides, fármacos vasopresores, litio y beta bloqueadores), en los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) se asocia con resistencia a la insulina. Como manejo terapéutico recomendado es el uso de la insulina intravenosa. (13).

En cuanto a la Hipoglucemia (glucemia menor de 70 mg/dl), se estima una incidencia hasta 30% en pacientes de la UCI. Esta condición, puede presentarse en pacientes con DM, sepsis, con uso de fármacos vasopresores, afección renal, uso de insulina, entre otros. La hipoglucemia se ha relacionado con incremento de la mortalidad hasta del 50%. En el manejo de la hipoglucemia se recomienda evitar la corrección con múltiples dosis de glucosa, ya que esto puede causar liberación masiva de radicales del espacio intracelular al espacio extracelular, produciendo lesión y muerte neuronal. (14, 15)

Sin embargo, en la monitorización de los pacientes en la UCI, además de observar la hipoglucemia e hiperglucemia, las fluctuaciones de los niveles de la glucemia durante el día, en los primeros días de hospitalización, refleja la respuesta fisiopatológica al estrés, y se ha sugerido como un parámetro para predecir el pronóstico del paciente crítico. El análisis conjunto de estas fluctuaciones glucémicas, es conocido como variabilidad glucémica. (16, 17)

- **VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

La variabilidad glucémica, produce efectos negativos no solo en la circulación macrovascular y microvascular, también alteraciones en el tejido conectivo y vascular (colágeno/elastina), además de alteración en la función de los neutrófilos, incremento de las citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, incremento de lipólisis y ácidos grasos

circulantes, incremento de la apoptosis miocárdica, alteración en la barrera hematoencefálica, inhibe la fibrinólisis y promueve el daño celular. Estos mecanismos predisponen al incremento de morbimortalidad, incluso a infecciones como neumonías, prolongación en la estancia hospitalaria y prolongación del apoyo ventilatorio. (3, 16, 17, 18)

La Variabilidad Glucémica (VG), se define como las fluctuaciones en los niveles de glucosa sérica relacionados a la homeostasis de la misma, durante un determinado tiempo, incluyendo episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. (17, 19, 20)

Hay dos tipos de VG que se pueden valorar, de acuerdo con la duración del tiempo de captura de las fluctuaciones glucemias (13, 19, 20):

- VG a corto plazo: fluctuaciones de glucemia en un día o días.
- VG a largo plazo: mediciones de las fluctuaciones referente a la glucemia en meses o años.

En esta última se incluyen en las determinaciones en serie indicadores como la hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa sérica en ayuno y glucosa sérica posprandial.

No existe un consenso sobre el mejor método para caracterizar y determinar la VG, por lo que existen varias métricas que la cuantifican, tanto la VG a largo plazo y corto plazo. (20).

La VG a largo plazo, se basa en las mediciones en la HbA1c, glucemia en ayuno y glucemia posprandial, en determinado tiempo (meses-años), con el cálculo posterior de desviación estándar glucémica, y coeficiente de variación glucémica. Dichas mediciones se realizan regularmente en cada cita médica, que brinda una correlación de la glucemia con la HbA1c media. (20)

La VG a corto plazo (día-días), se caracteriza por las fluctuaciones inmediatas y repentinos de la glucemia dentro o entre días. Se calcula a partir las mediciones seriadas en tiempos determinados (tiempo entre cada medida, en minutos u horas), donde sus registros pueden ser de forma continua, incluso en turnos diurnos y nocturnos, lo que brinda un registro más preciso. (20)

Cabe mencionar, que las mediciones de glucemia deben realizarse de forma precisa, con frecuencia y prontitud constante. En la revisión de Kay Choong See del 2021, encontró como sugerencia, en la simulación de Monte Carlo, un control glucémico en paciente en estado crítico, mediciones de glucemias con intervalo no más de una hora, lo cual proporcionó un mayor control del paciente con un tratamiento temprano y óptimo, incluso incremento de las mediciones de cada 15 minutos, lo cual requiere de dispositivos para un monitoreo glucémico continuo (con dispositivos subcutáneos mínimamente invasivos/invasivos. Sin embargo, no en todos los centros de atención médica, incluyendo las unidades de terapia intensiva, cuentan con dichos dispositivos, por lo que existen otros métodos de medición que puede influir en la precisión y variación (medición por glucómetros o por laboratorio), se requiere de al menos 3 mediciones durante el día para la determinación de la VG a corto plazo. (17)

Las métricas más utilizadas para evaluar la VG a corto plazo son las siguientes (19):

- Desviación Estándar Glucémica (DEG), es la medida de la dispersión de los valores respecto a la glucemia promedio.

$$DEG = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{k - 1}}$$

DEG: Desviación Estándar Glucémica

X_i : Glucemia (medida observada)

\bar{x} : Media del conjunto de observaciones

K: número de mediciones

- Coeficiente de Variación Glucémica (CVG), es la DEG dividida entre la glucemia promedio (Puede expresarse en porcentaje, al multiplicarlo por 100).

$$CVG = \frac{DEG}{\bar{X}}$$

CVG: Coeficiente de Variación

DEG: Desviación Estándar Glucémica

\bar{x} : Media del conjunto de observaciones

Otras métricas utilizadas para la VG a corto plazo (20) son:

- MAGE, amplitud media de las excursiones glucémicas
- CONGA, acción glucémica neta superpuesta continua
- MAG, glucosa absoluta media
- MODD, media de las diferencias diarias
- AGP, perfil de glucosa promedio
- IQR: rangos intercuartílicos
- LBGI, índice bajo de glucosa en sangre
- HBGI, índice elevado de glucosa en sangre
- ADRR, rango de riesgo promedio diario
- TIR, tiempo en rango

La desviación estándar de la glucosa y el coeficiente de variación de la glucosa, son las métricas más utilizadas, considerándose como la mejor medida de fluctuaciones de la glucemia. (21)

Existen otras métricas que fueron encontradas en la monitorización de la glucemia del paciente crítico: el Tiempo en rango (TIR, por sus siglas en inglés), es definido como la cantidad de tiempo en que el nivel de glucosa sérica se encuentra en rango objetivo, se ha mostrado que más del 50% se asocia con mayor supervivencia. Otra métrica utilizada es el Índice de Hiperglucemia por estrés, que puede explicar la interacción de la hiperglucemia aguda y crónica, con asociación mayor de

riesgo de morbimortalidad de los pacientes críticos; y se calcula como: $GLUCOSA\ MEDIA\ ESTIMADA = (HbA1c \times 1,59) - 2,59$, (Estimación de glucosa sérica promedio de 3 meses). (19, 22).

- **METAS GLUCÉMICAS**

En el paciente crítico el mantener un control glucémico, resulta en la disminución de la morbimortalidad durante su estancia hospitalaria. En múltiples revisiones se ha establecido metas glucémicas para el paciente crítico, entre las cuales se recomienda que no debe presentar descenso de la glucemia menor de $< 4\text{ mmol/L}$ (70 mg/dl), para evitar riesgo de hipoglucemia, y evitar glucemia menor de $4,4\text{ mmol/L}$ (80 mg/dl). (13)

De acuerdo con las guías de práctica clínica, se recomienda: (17, 23, 24)

- American Diabetes Association, Diabetes Care in the Hospital (2023)
 - Mantener glucemias entre $7.8\text{-}10\text{ mmol/L}$ ($140\text{-}180\text{ mg/dl}$)
 - Metas más estrictas, glucemia $6.1\text{--}7.8\text{ mmol/L}$ ($110\text{--}140\text{ mg/dl}$), para pacientes seleccionados (pacientes posquirúrgicos críticos o pacientes con cirugía cardíaca), sin incrementar el riesgo de hipoglucemias.
 - Glucemia menor de 100 mg/dl , es predictor de hipoglucemia dentro de las próximas 24 horas
 - Evitar hipoglucemia, glucosa menor de 4 mmol/L (70 mg/dl)
 - Hipoglucemia nivel 1: glucosa sérica de $54\text{ a }70\text{ mg/dl}$ ($3,0\text{ a }3,9\text{ mmol/L}$).
 - Hipoglucemia nivel 2: glucosa sérica menor de 54 mg/dl ($3,0\text{ mmol/L}$).
 - Hipoglucemia nivel 3: evento clínico con alteración del estado neurológico o físico que requiere de administración de glucosa.
 - Glucemia mayor de $13,9\text{ mmol/L}$ (250 mg/dl) son aceptables en pacientes terminales.
- European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines (2021)

- Mantener glucemias entre 7.8-10 mmol/L (140-180 mg/dl)
- Evitar hipoglucemia menor de < 4 mmol/L (70 mg/dl)
- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock (2016)
 - Mantener glucemias menores de 10 mmol/L (180 mg/dl)

Cabe mencionar que los pacientes que tienen un valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de ingreso $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol), indica el inicio de diabetes mellitus previo a su ingreso hospitalario. (23).

Hasta el momento, no existe una meta estandarizada para la variabilidad glucémica, sin embargo, se han valorado múltiples estudios la relación con el incremento de complicaciones y mortalidad en los pacientes críticos. Se describe una VG por desviación estándar mayor de 20 mg/dl se asocia con incremento de mortalidad de 9.6 veces en comparación a los pacientes que presentan una VG menor de 20 mg/dl. La medición de la VG por coeficiente de variación se ha descrito un incremento de mortalidad al tener mayor de 36%. (14, 16)

Para el manejo glucémico de los pacientes en estado crítico, la ADA recomienda inicio de tratamiento con insulina en infusión intravenosa continua, cuando el paciente en estado crítico presenta hiperglucemia persistente mayor de 10,0 mmol/L (≥ 180 mg/dl), corroborado en dos ocasiones, y mantener meta entre 7,8 y 10,0 mmol/L (140 a 180 mg/dl). La dosis de insulina deberá ser administrada en base a protocolos validados para su ajuste y cumplir metas establecidas. El monitoreo de la glucemia, puede realizarse en intervalos de cada 30 minutos hasta 2 horas; se recomienda el uso de dispositivo para monitoreo continua de glucosa en caso de contar con el dispositivo, ya que proporciona mediciones frecuentemente y registro de las tendencias glucémicas. (23)

- **NEUMONÍA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

Como se ha visto, la variabilidad glucémica, es un parámetro de importancia en los pacientes en estado crítico, debido a su impacto en la morbimortalidad de estos pacientes, mediante diversos mecanismos propuestos, como son la sobreproducción de los radicales libres (superóxido), el incremento en la respuesta inflamatoria, aumento de la apoptosis celular, y por ende, disfunción endotelial, vasoconstricción, trombosis microvascular; además de afección en la señalización intracelular (aumento de diacilglicerol, activación de la proteína cinasa C, la activación de los canales de calcio y los cambios en las prostaglandinas), puede resultar en alteraciones amplias en la expresión génica. (14, 13)

Estos cambios se han relacionado en los pacientes críticos, sin ser excepción en los pacientes que se encuentran en la UCIA con neumonía, considerada como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial de origen infeccioso, con impacto en la funcionalidad y calidad de vida en los pacientes que logran sobrevivir.

2.2. MARCO TEÓRICO

Existen pocos estudios que hacen referencia en la asociación entre la Variabilidad Glucémica y mortalidad, como es el caso de:

- Seong Ho Kima, et al. 2022: Quien refiere encontrar un Coeficiente de Variación alto, al ser mayor del 36%, y concluyó que la Variabilidad glucémica en las primeras 48 horas de estancia en la UCI, es un predictor útil en la mortalidad a los 28 días, así como en la estancia prolongada; por tanto al incrementar estrategias para reducir la variabilidad glucémica se puede obtener resultados favorables en pacientes críticos con neumonía. (16)
- Mikkel Thor Olsen, et al. 2022: Realizó un estudio de cohorte prospectivo, encontró que los pacientes con NAC y DM tipo 2 que fueron tratados con glucocorticoides, requieren de mayor

atención médica, debido al mayor riesgo de Variabilidad glucémica elevada, que puede limitar la recuperación de la neumonía, además de observar una estancia hospitalaria prolongada. Por lo que la monitorización glucémica continua, debe realizarse. (25)

- Andreas Vestergaard Jensen, et al. 2019. En su estudio de cohorte multicéntrico prospectivo, en pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad; concluyó que la Variabilidad glucémica absoluta, en los cuartiles primero y cuarto, hay mayor asociación de mortalidad a 90 días, en comparación a los pacientes del segundo cuartil. Las asociaciones de la Variabilidad glucémica y la mortalidad no fueron modificables por la presencia o no de Diabetes Mellitus, por lo que puede ser un biomarcador de mal pronóstico más útil que la glucemia como única medida a su ingreso. (26).
- Ran Abuhasira y Alon Grossman. 2022: Refieren que La Variabilidad Glucémica por CV > del 25%, se asoció con mayor mortalidad hospitalaria y duración de la estancia, pero esta asociación desapareció al ajustarlo, al tomar en cuenta otras variables (resultados de laboratorio, edad, sexo y comorbilidades). El CVG puede servir como un marcador simple y económico de mortalidad y gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. (27)
- Bojan Hartmann et al. 2022: En su estudio subcohorte retrospectivo, concluye que La Variabilidad Glucémica alta durante el ingreso en la UCI, se asocia con un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas para los pacientes ingresados con SIRA por COVID-19 en la UCIA. (28)
- V. Sundarsingha, et al. 2022: Describe en su estudio que los pacientes en estado crítico que recibieron insulina en infusión, se observó asociación del índice de labilidad glucémica y mortalidad a los 28 días de forma independiente (OR: 2,99, p=0,04). Los pacientes con Diabetes Mellitus, tenían mayor % de glucemias fuera de rango. Y el TIR se asoció significativamente con el riesgo de infecciones sistémicas. (29)

2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre la variabilidad glucémica y la mortalidad en los pacientes con neumonía grave atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González?

2.4 JUSTIFICACIÓN

En los pacientes en estado crítico se presentan cambios fisiopatológicos múltiples: disfunción hemodinámica, hematológica, metabólica, cardíaca, respiratoria, neurológica, entre otros. Estos cambios incrementan el riesgo de mortalidad. De los cambios mencionados, el descontrol glucémico juega un papel importante, ya que se ha observado muy frecuentemente en los pacientes críticos. (1, 2, 3)

Este descontrol glucémico (oscilaciones entre hiperglucemia e hipoglucemia) refleja cambios metabólicos que repercuten en la evolución del paciente. Un parámetro poco medido en la UCIA, es la variabilidad glucémica, sobre la que la evidencia sugiere que por sí sola, predispone un incremento en las citocinas proinflamatorias, disfunción endotelial, incremento de la apoptosis y lipólisis, que finalmente repercute en la evolución del paciente crítico. Existen diversas métricas que ayudan a medir la Variabilidad glucémica a corto plazo (día o días), entre las más usadas es la Desviación estándar de la glucosa y el Coeficiente de variación de la glucosa. (3, 17, 18, 21)

Existen pocos estudios registrados en pacientes críticos, que hacen referencia a la asociación de la variabilidad glucémica y mortalidad, y aún menos estudios en pacientes críticos con neumonía grave (causa de mayor mortalidad de origen infeccioso en la UCIA, que en incremento en los años 2019-2021 debido a la pandemia por COVID-19). (14, 13)

Estudios previos sostienen que la Variabilidad Glucémica en las primeras 48 horas de estancia en UCIA es un predictor útil en mortalidad a los 28 días, además de predecir la necesidad de una estancia prolongada. Un coeficiente de variación glucémica mayor del 36% (p 0.028) predice estos

resultados clínicos. Adicionalmente, en pacientes con COVID-19 más afección pulmonar, se encontró que una Variabilidad glucémica diaria alta (≥ 25.5 mg/dl), al ingreso de UCIA se identificó una asociación con un aumento significativo en la mortalidad en los pacientes críticos (16, 26, 28)

Por lo anterior, resulta importante analizar la Variabilidad Glucémica del paciente crítico con neumonía, que puede ser un indicador de fácil acceso y confiable del riesgo de mortalidad. Estos resultados contribuyen a una mejora del manejo médico por medio del monitoreo glucémico y no solo hemodinámico o respiratorio.

2.5 OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la magnitud de la asociación entre el coeficiente de variación glucémica y la mortalidad en los pacientes con neumonía grave durante su hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González.
- **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**
 - Describir las características demográficas de los pacientes con neumonía grave, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.
 - Reportar el índice de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.
 - Caracterizar subgrupos de pacientes con neumonía grave por etiología (COVID-19 y no COVID-19), por tratamiento (uso de glucocorticoides y no glucocorticoides), por antecedentes personales patológicos (con Diabetes Mellitus y sin Diabetes Mellitus), en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.

- Identificar la Hemoglobina glucosilada y glucemia, de los pacientes con neumonía grave, a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.
- Estimar el tiempo en rango objetivo de glucemia (TIR), de los pacientes con neumonía grave en las primeras 48 horas, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.
- Calcular la Variabilidad Glucémica por Desviación Estándar y Coeficiente de Variación (%), de los pacientes con neumonía grave, en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el año 2021 al 2022.
- Identificar el valor de las métricas de variabilidad glucémica con utilidad en la predicción de mortalidad en los pacientes con neumonía grave hospitalizados en la UCI.

2.6 HIPÓTESIS

El coeficiente de variación glucémica se asocia con una razón de momios de 2.6 con la mortalidad en pacientes con neumonía grave tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

2.7 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

- Manipulación por el investigador: Observacional
- Seguimiento: Transversal
- Temporalidad: Retrospectivo
- Participación del observador: Analítico
- Recolección de datos: Retrolectivo

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Registros de los censos diarios de entrega de guardia de la Unidad de Terapia Intensiva, así como de la base de datos mensual del MECIC (Modelo De Evaluación del Expediente Clínico Integrado y de Calidad) y expedientes clínicos de los pacientes que a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante enero de 2021 a diciembre de 2022.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Registros de los pacientes que fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, con diagnóstico ya establecido de neumonía grave, en conformidad al consenso del 2007 de ATS/IDSA.

3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con la siguiente fórmula, el cálculo de la muestra es:

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)} + Z\beta\sqrt{[P1 \cdot (1-P1) + P2 \cdot (1-P2)]}]^2}{(P1-P2)^2}$$

N: número de sujetos necesarios. *Z* α : valor de *Z* correspondiente al riesgo α fijado (1.96) para un nivel de confianza de 95%. *Z* β : valor de *Z* correspondiente al riesgo β fijado (0.842), considerando un poder estadístico de 80%. *P*1: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia 12% (considerando lo reportado en la referencia no. 27). OR: 2.6 (considerando lo reportado en la referencia no. 27). *P*2: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de estudio 31.9% (considerando lo reportado en la referencia no. 27)

Número mínimo de pacientes a incluir para concluir asociación entre variabilidad glucémica y mortalidad = 136

3.4 TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, por disponibilidad.

3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, con diagnóstico de ingreso de neumonía grave, en conformidad al consenso del 2007 de ATS/IDSA, (01-enero-2022 al 31-diciembre-22).
- Expedientes de pacientes con edad mayor o igual a 18 años
- Expedientes de pacientes con al menos 4 mediciones de glucemias registradas en 24 horas, durante 2 días consecutivos.
- Expedientes de pacientes con registro de hemoglobina glucosilada determinada a su ingreso hospitalario
- Expedientes de pacientes con registro completo de tratamiento establecido durante 2 días consecutivos.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico establecido de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).
- Expedientes de pacientes que registren presencia de otros focos de infección además del pulmonar.
- Expedientes incompletos

3.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

CLASIFICACIÓN VARIABLES: INDEPENDIENTES		CLASIFICACIÓN VARIABLES: DEPENDIENTES	
Variable	Escala e índice Ejem.: Cuantitativa discreta: años cumplidos. Ordinal: bueno, regular, malo. Nominal: SI, NO	Variable	Escala e índice Ejem.: Cuantitativa discreta: años cumplidos. Ordinal: bueno, regular, malo. Nominal: SI, NO
Desviación Estándar Glucémica	Cuantitativa continua: mg/dl	Muerte	Cualitativa nominal dicotómica: Sí/No
Coefficiente de Variación Glucémica	Cuantitativa continua: %		
Tiempo en rango meta glucémico (TIR)	Cuantitativa continua: %		
Glucosa en ayuno	Cuantitativa continua: mg/dl		
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Cuantitativa continua: %		
Edad	Cuantitativa discreta: años cumplidos		
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica: Masculino o Femenino		
Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal dicotómica: Sí/No		
Tratamiento con Glucocorticoides	Cualitativa nominal dicotómica: Sí/No		
Tratamiento con insulina	Cualitativa nominal dicotómica: Sí/No		
Dieta Parenteral	Cualitativa nominal dicotómica: Sí/No		

Estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta: Días cumplidos de estancia hospitalaria		
APACHE II	Cuantitativa discreta		
SOFA	Cuantitativa discreta		

3.7 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

INDEPENDIENTES	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Desviación Estándar glucémica	Es una métrica para evaluar la variabilidad glucémica a corto plazo (fluctuaciones de la glucosa sérica relacionados a la homeostasis de la glucosa en determinado tiempo).	<p>Es el resultado obtenido de la fórmula</p> $DEG = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{k - 1}}$ <p>Donde: DEG: Desviación Estándar. X_i: Glucemia (media observada). \bar{x}: Media del conjunto de observaciones. k: número de mediciones</p> <p>Calculada a partir de los datos (glucemias) obtenidos en las hojas de enfermería diarias, durante 2 días.</p>
Coeficiente de variación glucémica	Es una métrica para evaluar la variabilidad glucémica a corto plazo (fluctuaciones de la glucosa sérica relacionados a la homeostasis de la glucosa en determinado tiempo).	<p>Es el resultado obtenido de la fórmula</p> $CVG = \frac{DEG}{\bar{X}}$ <p>CV: Coeficiente de Variación. S: Desviación Estándar. \bar{x}: Media del conjunto de observaciones.</p> <p>Calculada a partir de los datos (glucemias) obtenidos en las hojas de enfermería diarias, durante 2 días.</p>
Tiempo en rango meta glucémico (TIR)	Es el porcentaje de tiempo en que se mantuvo la glucemia dentro del rango objetivo (entre 140 mg/dl y	Es el resultado obtenido de la fórmula

	180 mg/dl), durante un período definido.	$TIR = \frac{\text{Número de glucémicas en meta}}{\text{Número total de glucemias medidas}} \times 100$ <p>Calculada a partir de los datos (glucemias) obtenidos en las hojas de enfermería diarias, durante 2 días.</p>
Glucosa en ayuno	Medición de glucosa en plasma en ayuno (El paciente no ha consumido o bebido durante al menos 8 horas).	Registro de glucemia en mg/dl, reportada en el expediente clínico a su ingreso de UCIA.
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Es la medición de la fracción de hemoglobina que contiene glucosa adherida, durante los últimos dos o tres meses.	Registro de la HbA1c en %, reportada en el expediente clínico a su ingreso de UCIA.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de observación.	Años cumplidos al ingreso de UCIA.
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Mujer Hombre
Diabetes Mellitus (DM)	Enfermedad metabólica crónica, caracterizada por glucemia elevada.	SI/NO Dato registrado en apartado de Antecedentes Personales Patológicos.
Tratamiento con Glucocorticoides	Uso de fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados de cortisol o hidrocortisona.	SI/NO Dato registrado en indicaciones médicas de UCIA.
Tratamiento con insulina	Uso terapéutico de proteína recombinante de insulina humana con efecto hipoglucemiante.	SI/NO Dato registrado en indicaciones médicas de UCIA y hojas diarias de enfermería.
Estancia hospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital.	Días cumplidos en la UCIA

SOFA (Evaluación Secuencial de Falla Orgánica)	Es una escala de evaluación secuencial de Falla Orgánica, que estima el riesgo de mortalidad en pacientes con o sin sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos. Con un puntaje mayor de 11 representa una mortalidad mayor del 95%.	Puntaje del 0 al 24.
APACHE II (Evaluación de Salud Crónica y Fisiológica Aguda II)	Es una escala de evaluación de gravedad de la enfermedad en pacientes en estado crítico y estima la mortalidad al ingreso de UCI. Con un puntaje mayor de 34, representa una mortalidad del 85%.	Puntaje del 0 al 74
Dieta Parenteral	Es un tipo de nutrición médica a través de la administración intravenosa de nutrientes, como aminoácidos, glucosa, lípidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.	SI/NO
DEPENDIENTES		
Muerte	Pérdida permanente de toda evidencia de vida en cualquier momento después del nacimiento, sin capacidad de resucitación.	SI/NO Desenlace clínico del paciente durante su estancia en la UCI.

3.8 PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DATOS

Se revisó la base de datos que brinda los censos diarios y registros del MECIC realizados en la UCIA del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, posteriormente, se realizó la selección de los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se buscó en cada uno de los expedientes de los pacientes seleccionados, los datos clínicos, demográficos y de laboratorio en cumplimiento a los criterios mencionados. Todas las unidades de observación fueron capturados al formato de recolección de datos (Ver Anexo 1). Se tomaron las hojas de enfermería diaria, para la recolección de glucemias registradas en las primeras 48 horas de ingreso del paciente, con un mínimo de 4 registros al día. Las glucemias en UCIA se procesaron por el glucómetro FreeStyle Optium Neo H. Se buscaron los resultados de la Hemoglobina glucosilada al ingreso del paciente, por medio del sistema SSA HG Dr. Manuel Gea González. Además de capturar el tratamiento establecido en cada uno de los pacientes: uso de glucocorticoides, uso de insulina y otros tratamientos, y administración de dieta parenteral. Los datos obtenidos se vaciaron de los formatos de recolección de datos a una hoja de cálculo de Microsoft Excel versión 16.74, ingresando las fórmulas necesarias para los cálculos de las métricas de variabilidad glucémica (Coeficiente de variación glucémica, Desviación estándar glucémica, Tiempo en rango meta glucémico).

3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Investigación sin riesgo

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

3.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables numéricas se reportaron como promedio y desviación estándar; mientras que las variables categóricas se reportaron como frecuencias simples y porcentajes. Se calculó la letalidad en UCI y se compararon las características de los pacientes con y sin defunción con las pruebas t de Student y Chi 2. Para evaluar la asociación entre la muerte en UCI y las diferentes variables se utilizó un modelo multivariado mediante regresión logística y se obtuvieron Razones de Momios (RM) con Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) y valor de p.

Finalmente, se construyeron curvas ROC de mortalidad para las variables desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico; y se obtuvo el Área Bajo la Curva (AUC) con IC95% y sensibilidad y especificidad para el mejor punto de corte.

4. RESULTADOS

Se analizaron 130 pacientes atendidos en UCI. El promedio de edad fue de 53.7 años, el 65.4% fueron hombres. Del total de 130 pacientes, 59 fallecieron (letalidad 45.5%) (*Figura 1*).

Los casos fallecidos tuvieron promedios mayores de hemoglobina glucosilada, puntuaciones de las escalas SOFA y APACHE II, días de estancia en UCI así como menor proporción de dieta parenteral (*Tabla 1*). Los promedios de desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico fueron similares entre los grupos con y sin fallecimiento (*Figura 2*).

En el modelo multivariado, la edad, la puntuación de la escala SOFA y menores días de estancia en UCI se asociaron con la presencia de muerte en UCI (*Tabla 2*).

En el análisis de curvas ROC, los valores de AUC fueron de 0.534, 0.538 y 0.462 para la desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico respectivamente (*Figura 3 y Tabla 3*).

5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio se basó en evaluar la magnitud de la asociación entre el coeficiente de variación glucémica y la mortalidad en los pacientes con neumonía grave durante su hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Esta asociación entre la coeficiente de variación glucémica (Métrica utilizada para Variabilidad Glucémica) y mortalidad en pacientes hospitalizados en la UCI, ha sido descrita anteriormente en la literatura; aunque los resultados han sido discutidos, dado a los hallazgos encontrados en los estudios. Como es el caso de Seong Ho Kima, et al (2022), estudio realizado en pacientes con NAC en la UCI, concuerda con el estudio de Mikkel Thor Olsen, et al (2022) (estudio de cohorte prospectivo, en pacientes con NAC y DM) al concluir que la Variabilidad glucémica (VG) es un predictor de mortalidad a 28 días; resaltando que la monitorización glucémica continua debería realizarse de forma rutinaria, lo cual permitiría establecer estrategias terapéuticas tempranas, para reducir la VG y por ende obtener resultados favorables en los pacientes. Apoyado por el estudio de Ran Abuhasira y Alon Grossman (2022), estudio en pacientes con COVID-19; encontraron un OR 5.5 (IC 95%, 1.8-17.3) entre la mortalidad y los pacientes en UCI con hiperglucemia, y rangos elevados de Coeficiente de variación glucémica, en nuestro estudio se observó un OR 1.06 (IC 95%, 0.96-1.17). (16, 25, 27)

En el estudio de Ran Abuhasira y Alon Grossman. 2022, en contraste a lo descrito previamente, concluyó que la VG (Coeficiente de variación glucémica mayor del 25%), sí se asocia a mayor mortalidad, sin embargo al ajustar estas variables, no se observa asociación.

(26)

En nuestro estudio, de acuerdo a las variables estudiadas, los casos fallecidos tuvieron promedios mayores de hemoglobina glucosilada, puntuaciones de las escalas SOFA y APACHE II, días de estancia en UCI y ningún caso con dieta parenteral (*Tabla 1*). Y al analizar la asociación con mortalidad, se observó un OR entre 0.01 a 1.44 (*Tabla 2*), descrito esto, nuestro estudio no presentó la asociación con una razón de momios esperada (OR=2.6) entre el Coeficiente de variación glucémica y mortalidad. Debemos mencionar que dicho estudio cuenta con ciertas limitaciones; en primer lugar se trata de un estudio retrospectivo, además del conjunto de otros aspectos clínicos de los pacientes elegibles; a considerar que el 87.69% de nuestra muestra son pacientes con COVID-19, y de estos murieron 50 pacientes (letalidad por NAC severa 45.5% (59 pacientes)). Se deberán realizar mayor estudios.

6. CONCLUSIONES

En pacientes con neumonía grave tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Dr. Manuel Gea González, no se encontró asociación entre la mortalidad y los valores de desviación estándar glucémica, coeficiente de variación glucémica y tiempo en rango meta glucémico.

7. REFERENCIAS

- 1.- Monica Jackson, Thomas Cairns. Care of the critically ill patient. *Surgery*. 2020; 39(1):29-36.
- 2.- João Gonçalves-Pereira, André Oliveira, Tatiana Vieira, Ana Rita Rodrigues, Maria João Pinto, et. al. Critically ill patient mortality by age: long-term follow-up (CIMbA-LT). *Annals of Intensive Care*. 2023; 13(7):1-10.
- 3.- Ana Maria Crawford, Ananya Abate Shiferaw, Papytcho Ntambwe, Alexei Ortiz Milan, Karima Khalid, et. al. Global critical care: a call to action. *Critical Care*. 2023; 27(28):1-8.
- 4.- Francisco de J.Takao Kaneko-Wada, Guillermo Domínguez-Cherit, Ariadna Marcela Colmenares-Vásquez, Paola Santana-Martínez, Juan Gutiérrez-Mejía y Alejandro C. Arroliga. El proceso de muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Punto de vista médico, tanatológico y legislativo. *Gac Med Mex*. 2015; 151:628-34.
- 5.- Juan José Santillán-Pérez, Luis David Sánchez-Velázquez, Pablo Duarte-Molina. Caracterización de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Central del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2013; 76(4):181-186.
- 6.- Catia Cillóniz, Antoni Torres, Michael S Niederman. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ* 2021; 375:e065871.
- 7.- Ignacio Martin-Loeches, Antoni Torres, Blin Nagavci, Stefano Aliberti, Massimo Antonelli, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023. (<https://doi.org/10.1183/13993003.00735-2022>).

- 8.- Antoni Torres, Catia Cilloniz, Michael S. Niederman, Rosario Menéndez, James D. Chalmers, et al. Pneumonia. NATURE REVIEWS. 2021; 7(25):1-28.
- 9.- Jose Garnacho-Montero, Irene Barrero-García, Maria de Gracia Gómez-Prieto & Ignacio Martín-Loeches. Severe community-acquired pneumonia: Current management and future therapeutic alternatives. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2018; 16(9):667-677.
- 10.- Muhammad Fayyaz ur Rehman, Chaudhary Fariha, Aqsa Anwar, Naveed Shahzad, Munir Ahmad, et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. Computational and Structural Biotechnology. 2021; 19:612–623.
- 11.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2022. COMUNICADO DE PRENSA 29/23. 2023: 1-40. Disponible en:
<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/DR/DR-Ene-jun2022.pdf>
- 12.- Grupo Interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad por todas las causas. Boletín estadístico, sobre el exceso de mortalidad por todas las causas durante la emergencia por COVID-19. Boletín estadístico Número 39, Semana epidemiológica 52. 2022: 1-47. Disponible en:
https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2023/02/Boletin_XXXIX_ExcesoMortalidad_COVID.pdf
- 13.- Ramya Ravi, V Balasubramaniam, Gowthamarajan Kuppusamy, Sivasankaran Ponnusankar. Current concepts and clinical importance of glycemic variability. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 15. 2021; 15:627-636.

- 14.- Jose María García Acuña y Emad Abu Assi. control de la glucemia en el paciente crítico. Rev Esp Cardiol Supl. 2015; 15(D):3-7 .
- 15.- Horton, William B. MD, MSc, FACP; Barros, Andrew J. MD; Andris, Robert T. BS; Clark, Matthew T. PhD; Moorman, J. Randall MD. athophysiologic Signature of Impending ICU Hypoglycemia in Bedside Monitoring and Electronic Health Record Data: Model Development and External Validation. Critical Care Medicine. 2022; [50\(3\):p e221-e230](#).
- 16.- Seong Ho Kima, Ji Young Kima, Eun Song Kima, Il Rae Parkb, Eun Yeong Hab. Early glycaemic variability increases 28-day mortality and prolongs intensive care unit stay in critically ill patients with pneumonia. 2022; 54 (1):2736–2743.
- 17.- Kay Choong See. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. 2021 October 15; 12(10): 1719-1730
- 18.- Ye Huang, Long Yue, Jiahuang Qiu, Ming Gao, Sijin Liu, Jingshang Wang. Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperactivation in Diabetic Complications Induced by Glycemic Variability. Horm Metab Res 2022; 54: 419–428.
- 19.- Ghaith Alhatemi, MD; Haider Aldiwani, MD; Rafal Alhatemi, MD; Marwah Hussein, MD; Suzan Mahdai, MD; Berhane Seyoum, MD. Glycemic control in the critically ill: Less is more. CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE. 2022; 89(4):191-199.
- 20.- Zheng Zhou, Bao Sun, Shiqiong Huang, Chunsheng Zhu, Meng Bian. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it?. Cardiovasc Diabetol. 2020; 19(102):1-14.
- 21.- Joshua R. Sparks, Erin E. Kishman, Mark A. Sarzynski, J. Mark Davis, Peter W. Grandjean, et. al. Glycemic variability: Importance, relationship with

- physical activity, and the influence of exercise. *Sports Medicine and Health Science*. 2021; 3:183–193.
- 22.- Gregory W. Roberts, Stephen J. Quinn, Nyoli Valentine, Tariq Alhawassi, Hazel O'Dea, et. al. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *J Clin Endocrinol Metab*. December 2015; 100(12):4490–4497.
- 23.- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. January 2023; 46(1):S267-S278.
- 24.- Jerry P. Nolan, Claudio Sandroni, Bernd W. Böttiger, Alain Cariou, Tobias Cronberg, et. al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2021; 47:369–421.
- 25.- Mikkel Thor Olsen, Arnold Matovu Dungu, Carina Kirstine Klarskov, Andreas Kryger Jensen, Birgitte Lindegaard and Peter Lommer Kristensen. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022; 22(83): 1-13.
- 26.- Andreas Vestergaard Jensen¹, Gertrud Baunbæk Egelund¹, Stine Bang Andersen, Pelle Trier Petersen, Thomas Benfield, et al. The Glycemic Gap and 90-Day Mortality in Community-acquired Pneumonia. *AnnalsATS*. 2019; 16(12):1518-1526.
- 27.- Ran Abuhasira and Alon Grossman. Glucose variability is a marker for COVID-19 severity and mortality. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(6):856-862.

- 28.- Bojan Hartmann, Marlo Verket, Paul Balfanz, Niels-Ulrik Hartmann, Malte Jacobsen, et al. Glycaemic variability is associated with all-cause mortality in COVID-19 patients with ARDS, a retrospective subcohort study. *Scientific Reports*. 2022; 12(9862):1-10.
- 29.- V. Sundarsingha, B. Poddarb, S. Saranc, S.K. Jenad, A. Azim, et al. Glucometrics in the first week of critical illness and its association with mortality. *Medicina Intensiva*. 2022; 1801:1-12

8. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INICIALES		GLUCEMIA AL INGRESO DE UCIA			
EXPEDIENTE		HEMOGLOBINA GLUCOSILADA AL INGRESO DE UCIA			
EDAD		REGISTRO GLUCÉMICO AL INGRESO DE UCIA			
SEXO		DIA 1		DÍA 2	
FECHA DE INGRESO A UCIA		HORA	GLUCEMIA	HORA	GLUCÉMIA
FECHA DE EGRESO A UCIA					
PRUEBA DE COVID (POSITIVO/NEGATIVO)					
SOFA (PUNTAJE Y % DE MORTALIDAD)					
APACHE II (PUNTAJE Y % DE MORTALIDAD)					
TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES (SI/NO)					
TRATAMIENTO INSULINA (SI/NO)					
DIABETES MELLITUS (SI/NO)					
OTRAS COMORBILIDADES (SI/NO) Y CUALES:					

FECHA DE LLENADO: _____

RESPONSBLE DEL LLENADO: _____

Figura 1. Letalidad en los pacientes atendidos en UCI.

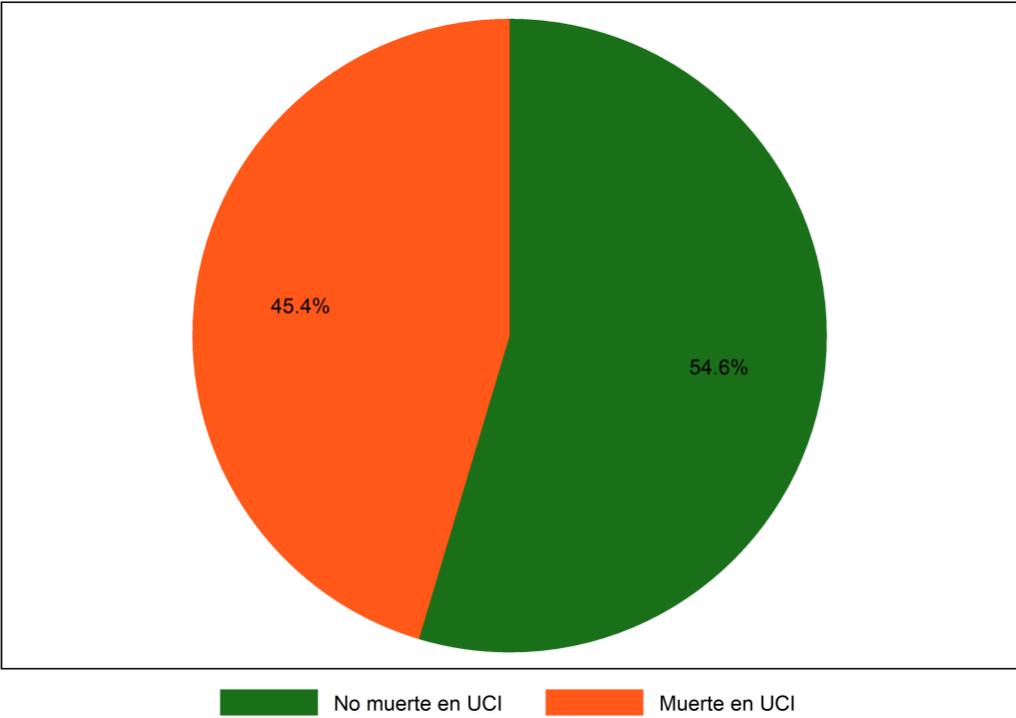


Figura 2. Distribución de los valores de Desviación estándar glucémica, Coeficiente de variación glucémica y Tiempo en rango meta glucémico, de acuerdo a la presencia de muerte.

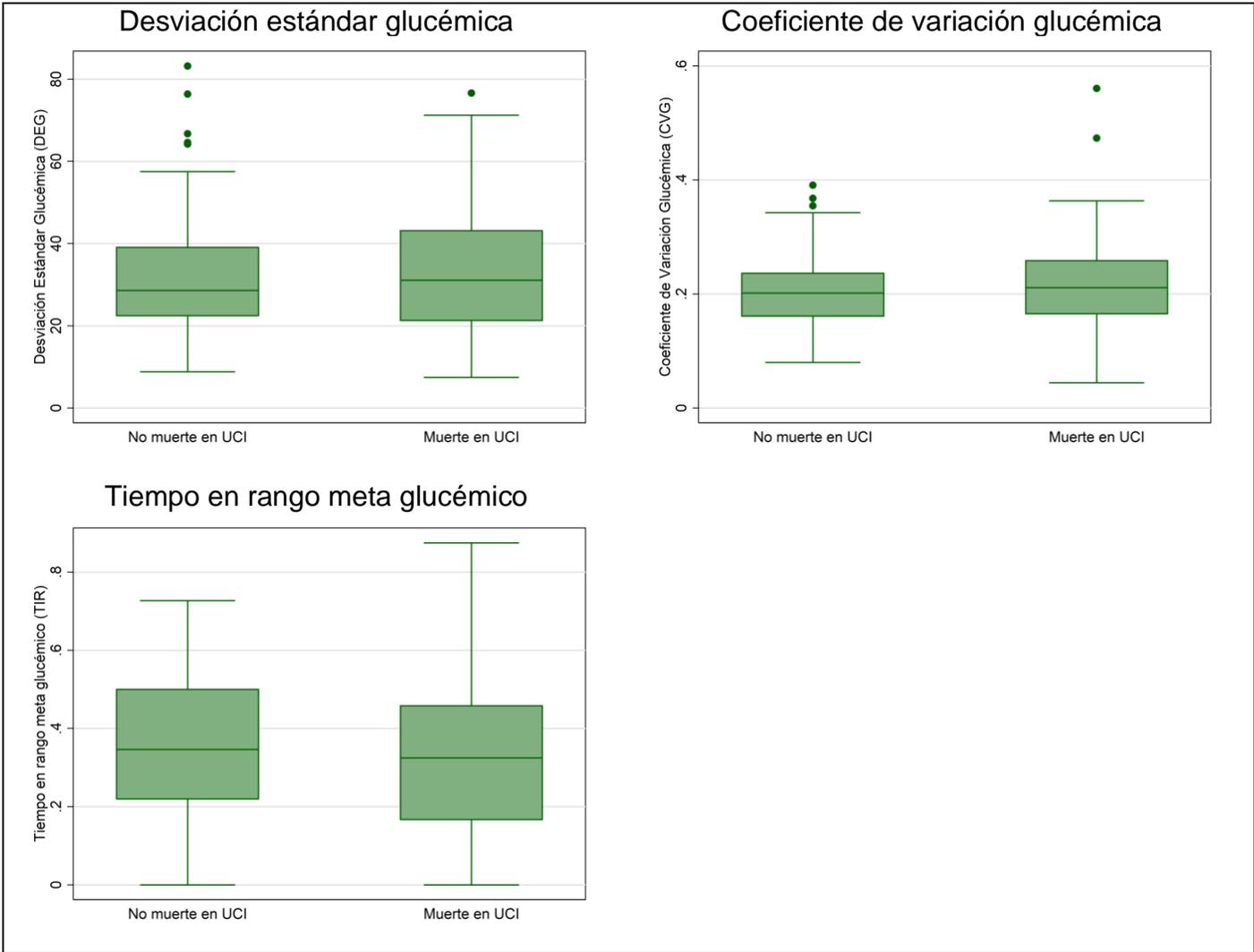


Figura 3. Curva ROC de Desviación estándar glucémica, Coeficiente de variación glucémica y Tiempo en rango meta glucémico, para la presencia de muerte.

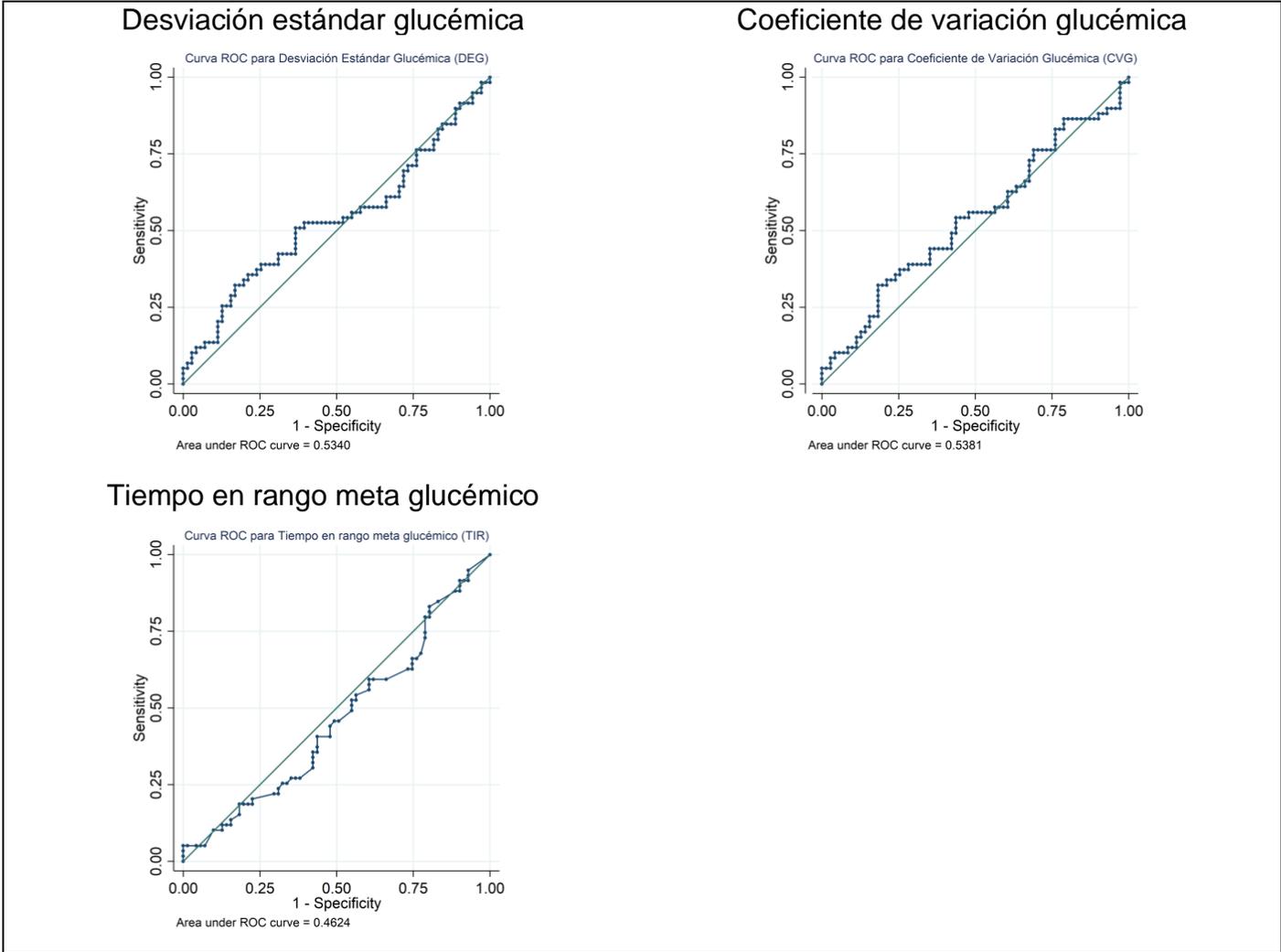


Tabla 1. Características de los pacientes de acuerdo con la presencia de muerte.

Característica	Fallecidos	No fallecidos	Total	Valor de p
Número de casos	59	71	130	
Sexo				
Femenino	19 (32.2%)	26 (36.6%)	45 (34.6%)	
Masculino	40 (67.8%)	45 (63.4%)	85 (65.4%)	0.598
Edad, años	56.4 ± 14.9	51.5 ± 14.3	53.7 ± 53.7	0.057
Grupo de edad				
20-39 años	8 (13.6%)	15 (21.1%)	23 (17.7%)	
40-59 años	26 (44.1%)	32 (45.1%)	58 (44.6%)	
60 y más años	25 (42.4%)	24 (33.8%)	49 (37.7%)	0.432
Antecedentes				
Diabetes	21 (35.6%)	23 (32.4%)	44 (33.8%)	0.701
Uso de insulina	43 (72.9%)	48 (67.6%)	91 (70%)	0.513
Uso de esteroides	54 (91.5%)	64 (90.1%)	118 (90.8%)	0.786
COVID-19	50 (84.7%)	64 (90.1%)	114 (87.7%)	0.351
Valores de laboratorio				
Glucosa en ayuno	174.1 ± 71.1	155.8 ± 57	164.1 ± 164.1	0.106
Hb1ac	7.6 ± 2.7	6.8 ± 1.6	7.2 ± 7.2	0.043*
Escalas al ingreso				
SOFA	11.7 ± 3.8	9.3 ± 3.3	10.4 ± 10.4	<0.001*
APACHE II	25.3 ± 11.5	18.6 ± 8.3	21.6 ± 21.6	<0.001*
Valores de glucemia				
Promedio glucémico	163.1 ± 38.4	154.1 ± 28.9	158.2 ± 158.2	0.130
Desviación estándar glucémica	44 ± 63.7	32.7 ± 15.1	37.8 ± 37.8	0.148
Coeficiente de variación glucémica	0.24 ± 0.2	0.21 ± 0.07	0.22 ± 0.22	0.184
Tiempo en rango meta glucémico	0.34 ± 0.21	0.35 ± 0.2	0.35 ± 0.35	0.608
Desenlaces				
Dieta Parenteral	29 (49.2%)	48 (67.6%)	25 (19.2%)	0.033*
Estancia en UCI, días	17.05 ± 12.88	30.83 ± 30.11	24.58 ± 24.58	0.001*

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar

Valor de p mediante prueba Chi2 o t de Student. *p<0.05

Tabla 2. Factores asociados a la muerte en modelo de regresión logística.

Variable	Razón de Momios	Intervalo de Confianza 95%		Valor de p
Sexo masculino	1.44	0.59	3.55	0.422
Edad, años	1.03	1.00	1.07	0.038*
Glucosa en ayuno	1.00	0.99	1.01	0.443
Hb1ac	1.19	0.93	1.54	0.172
SOFA	1.20	1.04	1.39	0.012*
APACHE II	1.04	0.98	1.09	0.179
Promedio glucémico	0.99	0.96	1.02	0.393
Desviación estándar glucémica	1.06	0.96	1.17	0.221
Coefficiente de variación glucémica	0.01	0.00	157.49	0.145
Tiempo en rango meta glucémico	0.26	0.02	3.32	0.301
Estancia en UCI, días	0.96	0.94	0.99	0.005*

*p<0.05

Tabla 3. Área bajo la curva y mejor punto de corte para la presencia de muerte.

Variable	Area Bajo la Curva (IC95%)	Mejor punto de corte		
		Sensibilidad	Especificidad	
Desviación estándar glucémica	0.534 (0.431-0.637)	42.34	32.2%	83.1%
Coefficiente de variación glucémica	0.538 (0.437-0.639)	0.256	32.2%	81.7%
Tiempo en rango meta glucémico	0.462 (0.362-0.563)	0.313	52.5%	45.1%